



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 591 763 A1**

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(12)

(21) Anmeldenummer: 93115260.7

(22) Anmeldetag: 22.09.93

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 333/34, C07D 307/64,
C07D 307/18, C07C 323/22,
A23L 1/226**

(30) Priorität: 05.10.92 DE 4233350

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
13.04.94 Patentblatt 94/15

(84) Benannte Vertragsstaaten:
CH DE FR GB IT LI NL

(71) Anmelder: **HAARMANN & REIMER GMBH**
Postfach 12 53
D-37601 Holzminden(DE)

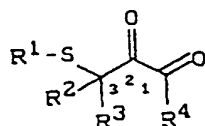
(72) Erfinder: **Bertram, Heinz-Jürgen, Dr.**
Schneckenbergstrasse 18
D-37603 Holzminden(DE)
Erfinder: **Emberger, Roland, Dr.**

Bärenfang 4
D-37603 Holzminden(DE)
Erfinder: **Güntert, Matthias, Dr.**
Heuweg 3
D-37603 Holzminden(DE)
Erfinder: **Werkhoff, Peter, Dr.**
Sleplerstrasse 24
D-37671 Höxter(DE)

(74) Vertreter: **Petrovicki, Wolfgang, Dr. et al**
Bayer AG
Konzernverwaltung RP
Patente Konzern
D-51368 Leverkusen 1 (Bayerwerk) (DE)

(54) Verwendung von Thioalkandionen als Aromastoffe.

(57) Thioalkan- α,β -diketone der Formel



(I)

EP 0 591 763 A1

worin
R¹

R²
R³, R⁴

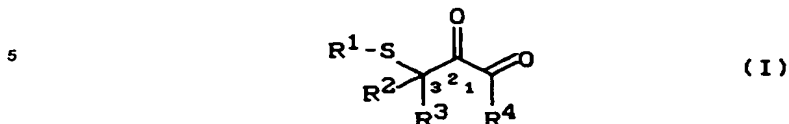
R² und R³
R³ und R⁴

C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl, C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Ar-C₁-C₆-alkyl, vorzugsweise Benzyl, gegebenenfalls substituiertes C₆-C₁₂-Aryl, vorzugsweise Phenyl, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff als Heteroatom und mit 0 bis 3 Doppelbindungen, der durch 1 bis 3 C₁-C₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder Heterocyclo-methyl,
Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,
unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₅-C₁₂-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, vorzugsweise Phenyl, oder
gemeinsam oder
gemeinsam einen zweiwertigen Rest, der mit dem C-Atom 3 beziehungsweise mit den C-Atomen 1, 2 und 3 einen 5-bis 7-gliedrigen, vorzugsweise einen 5- bis 6-gliedrigen Ring enthaltend 0 bis 2 Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel bildet.

EP 0 591 763 A1

bedeuten, besitzen interessante organoleptische Eigenschaften und eignen sich daher als Aromastoffe.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel



10

worin

R¹ C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl, C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Ar-C₁-C₆-alkyl, vorzugsweise Benzyl, gegebenenfalls substituiertes C₆-C₁₂-Aryl, vorzugsweise Phenyl, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff als Heteroatom und mit 0 bis 3 Doppelbindungen, der durch 1 bis 3 C₁-C₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder Heterocyclo-methyl,

15

R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,

R³, R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₅-C₁₂-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, vorzugsweise Phenyl, oder

20

R² und R³ gemeinsam oder

R³ und R⁴ gemeinsam einen zweiwertigen Rest, der mit dem C-Atom 3 beziehungsweise mit den C-Atomen 1, 2 und 3 einen 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise einen 5- bis 6-gliedrigen Ring enthaltend 0 bis 2 Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel bildet,

bedeuten.

25

Der Begriff "Alkyl" steht für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl und umfaßt beispielsweise Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, sek-, i- und tert.-Butyl, n-, i- und tert.-Pentyl, n-Hexyl, i-Octyl, i-Nonyl, n-Decyl und n-Dodecyl.

Der Begriff "Alkenyl" steht für ein geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl und umfaßt beispielsweise Vinyl und Allyl.

30

Der Begriff "Alkynyl" steht für geradkettiges oder verzweigtes Alkynyl und umfaßt beispielsweise Ethinyl und Propargyl.

Der Begriff "Cycloalkyl" umfaßt beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

35

"Aralkyl" enthält vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 C-Atome im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil und vorzugsweise 6 bis 12 C-Atome, insbesondere Phenyl oder Naphthyl als Arylteil. Beispiele für solche Aralkylgruppen umfassen Benzyl, 2-Phenethyl, α- und β-Naphthylmethyl.

Der Begriff "Aryl" umfaßt beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, insbesondere Phenyl.

40

Für substituierte Arylreste geeignete Substituenten umfassen beispielsweise Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy, Amino, Mercapto, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkylthio oder Halogenalkoxy mit jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und jeweils 1 bis 13 gleichen oder verschiedenen Halogenatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkynyl mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, jeweils geradkettiges oder verzweigtes Alkenyloxy oder Alkinyloxy mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, Phenylalkylthio oder Phenylalkyloxy mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im geradkettigen oder verzweigten Alkylteil.

45

Als heterocyclische Reste R¹ kommen vorzugsweise Furyl, Di- und Tetrahydrofuryl, Thienyl, Di- und Tetrahydrothienyl in Frage, die durch bis zu 2 C₁-C₃-Alkylgruppen substituiert sein können.

Unter dem Begriff "Heterocyclo-methyl" werden solche Reste verstanden, die aus einem (oben definierten) heterocyclischen Rest und einer Methylengruppe -CH₂- zusammengesetzt sind. In diesem Sinne bedeutet also "Pyrrolmethyl" den unten unter Nummer 19 aufgeführten R¹-Rest.

50

Wenn R² und R³ gemeinsam einen zweiwertigen Rest bilden, kommen vorzugsweise 1,4-Butylen und 1,5-Pentylen in Frage.

Wenn R³ und R⁴ gemeinsam einen zweiwertigen Rest bilden, kommen vorzugsweise 1,2-Ethylen und 1,3-Propylen in Frage, wobei diese Reste durch 1 oder 2 Methylgruppen substituiert sein können.

55

Bevorzugte Verbindungen der Formel (I) werden nachfolgend tabellarisch aufgezählt:

EP 0 591 763 A1

	Nummer	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	1	Phenyl	H	CH ₃	CH ₃
	2	Phenyl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
	3	Phenyl	H	1,2-Ethylen	
10	4	Phenyl	H	1,3-Propylen	
	5	Benzyl	H	CH ₃	CH ₃
15	6	Benzyl	H	1,3-Propylen	

20

25

30

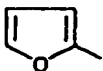
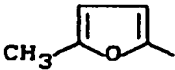
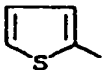
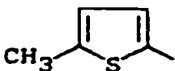
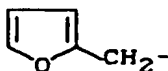
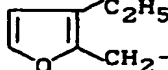
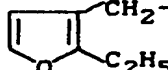
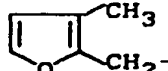
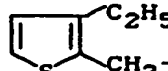
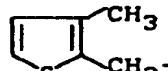
35

40



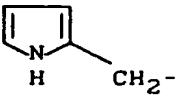
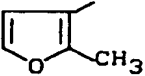
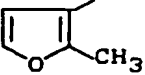
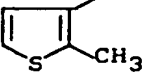
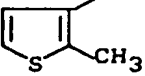
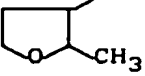
45

50

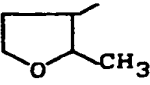
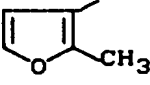
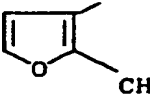
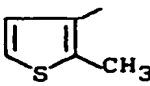
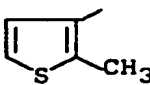
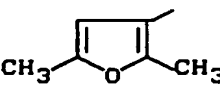
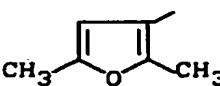
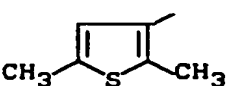
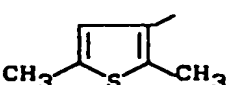
55

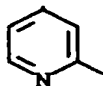
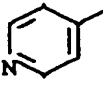
	Number	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	7		H	CH ₃	CH ₃
10	8		H	1,3-Propylen	
15	9		H	1,3-Propylen	
20	10		H	1,3-Propylen	
25	11		H	CH ₃	CH ₃
30	12		H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
35	13		H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
40	14		H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
45	15		H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
50	16		H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅

55

	Nummer	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	17		H	-CH ₂ CH(CH ₃)-	
10	18		H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	
15	19		H	CH ₃	CH ₃
20	20	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	1,3-Propylen	
25	21	H ₂ C=CH-CH ₂ -	CH ₃	1,3-Propylen	
30	22		H	CH ₃	CH ₃
35	23		H	H	CH ₃
40	24		H	CH ₃	CH ₃
45	25		H	H	CH ₃
50	26		H	CH ₃	CH ₃

55

	Nummer	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	27		H	H	CH ₃
10	28		H	1,3-Propylen	
15	29		H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	
20	30		H	1,3-Propylen	
25	31		H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	
30	32		H	CH ₃	CH ₃
35	33		H	1,3-Propylen	
40	34		H	CH ₃	CH ₃
45	35		H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	

	Nummer	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
5	36		H	1,3-Propylen	
10	37		H	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	
15	38	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	CH ₃	CH ₃
	39	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	H	CH ₃

Die Verbindungen I sind bis auf wenige Ausnahmen neu. Die Ausnahmen sind 1-Phenylthio-2,3-pentandion (K. Mori et al., Synthesis 487 (1991)), 1-Phenylthio-2,3-butandion (T. Fujisawa et al., Chem. Lett. 2227 (1987)), sowie Ethylthiomethylglyoxal und (2-Hydroxyethyl)-methylglyoxal (J.W. Kozarich et al., J. Amer. Chem. Soc., 104, 2655 (1982)); die Verbindungen werden als Ausgangsstoffe für enzymatische Reduktionen eingesetzt.

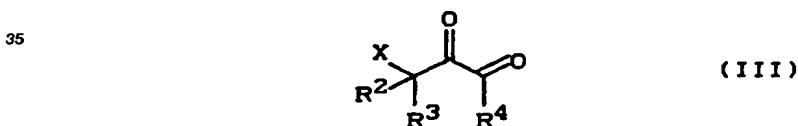
Weiterer Gegenstand der Erfindung sind also Verbindungen der Formel (I), wobei die 4 bekannten Verbindungen ausgenommen sind.

Die Verbindungen (I) können beispielsweise hergestellt werden durch

a) Umsetzung von Thiolen der Formel

R¹-SH (II)

mit Ketonen der Formel

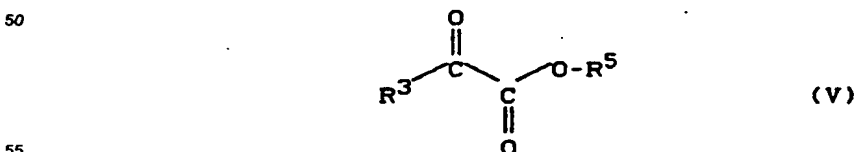


worin
X ein Halogenatom, p-Toluolsulfonat, Methansulfonat, Acetyl oder Benzoyl bezeichnet,

b) Umsetzung von Methylthioethern der Formel

R¹-S-CH₃ (IV)

mit den Acetalen von α-Ketocarbonsäureestern der Formel

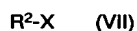


worin R⁵ für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht,

in Gegenwart starker Basen, z.B. Butyllithium (zur Deprotonierung) und anschließende Acetalspaltung (Synthesis 487 (1991)) oder
c) Umsetzung von Thioalkandionen der Formel



mit Verbindungen der Formel



worin X die unter a) angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Deprotonierungsmitteln, wobei die Substituenten R¹ bis R⁴ jeweils die für die Verbindungen (I) angegebenen Bedeutungen besitzen mit der Ausnahme, daß R¹ in Formel (IV) nicht für Wasserstoff steht.

Die Ausgangsverbindungen für die Herstellung der Verbindungen (I) sind bekannt oder können analog bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen (I) können ohne oder mit Verdünnungsmitteln durchgeführt werden. Als solche eignen sich inerte organische Lösungsmittel, wie z.B. insbesondere aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, Petrolether, Hexan, Cyclohexan, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Ethylenglykoldimethyl- oder -diethylether, Ketone wie Aceton oder Butanon, Nitrile wie Acetonitril oder Propionitril, Amide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylformanilid, Ester wie Essigsäureethylester oder Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid oder Sulfone wie Sulfolan, Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform oder Dichlormethan.

Die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen (I) werden vorzugsweise in Gegenwart von Basen durchgeführt. Als solche eignen sich beispielsweise Alkalimetallhydride, -hydroxide, -amide, -alkoholate, -carbonate oder -hydrogencarbonate wie beispielsweise Lithiumdiisopropylamid (LDA), Natriumhydrid, Natriumamid, Natriumhydroxid, Natriummethylat, Natriumethylat, Kalium-t-butylat, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat oder auch tertiäre Amine wie beispielsweise Triethylamin, N,N-Dimethylanilin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, Diazabicyclooctan (DABCO), Diazabicyclononen (DBN) oder Diazabicycloundecen (DBU), Oxide von Erdalkalimetallen wie Magnesiumoxid oder Calciumoxid. Die Basen können, bezogen auf eingesetztes Thiol II oder eingesetzten Methylthioether IV, in äquimolarer Menge oder im Überschuß eingesetzt werden.

Die Temperaturen für die Verfahren a) bis c) können innerhalb weiter Bereiche variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man bei Temperaturen zwischen -100 °C und +100 °C, vorzugsweise zwischen -78 °C und +80 °C, ganz besonders bevorzugt zwischen -78 °C und +50 °C.

Die Aufarbeitung der Reaktionsmischungen mit der Isolierung der Verbindungen (I) kann nach üblichen Methoden erfolgen.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind also Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen (I).

Die Verbindungen (I) sind wertvolle Aromastoffe; sie zeichnen sich durch sehr niedrige Geschmackschwellenwerte aus. So fand ein Testpanel aus 20 Prüfern in einem Dreieckstest bei der Anwendung von 4-(2-Methyl-3-furyl-thio)-pentan-2,3-dion in 0,5 gew.-%iger wässriger Kochsalzlösung bereits einen signifikanten Unterschied zwischen der Null-Probe und der nur 5 ppb 4-(2-Methyl-3-furyl-thio)-pentan-2,3-dion enthaltenden Kochsalzlösung. Für 4-(2-Methyl-3-furyl-thio)-butan-2,3-dion fand ein Testpanel aus 6 speziell geschulten Prüfern einen signifikanten Unterschied zwischen der 0,5 gew.-%igen Kochsalzlösung und der 5 ppb 4-(2-Methyl-3-tetrahydrofuryl-thio)-butan-2,3-dion enthaltenden 0,5 gew.-%igen Kochsalzlösung.

Die Geschmacksbeschreibungen für einige der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) bei ihrer Anwendung in 0,5 gew.-%iger wässriger Kochsalzlösung lauten:

4-(2-Thienyl-thio)-pentan-2,3-dion:

bei einem Zusatz von 8 ppb: Zwiebel, Knoblauch, Kohl

4-(2,5-Dimethyl-3-thienylthio)-butan-2,3-dion:

bei einem Zusatz von 1 ppb: Pfirsichhaut, fruchtig, fleischig

4-(2,5-Dimethyl-3-thienylthio)-pentan-2,3-dion:

EP 0 591 763 A1

bei einem Zusatz von 4 ppb: Brotrinde, Röstnote, Senfnote

4-(2-Methyl-3-furyl-thio)-pentan-2,3-dion:

bei einem Zusatz von 0,8 ppm: Bratennote, Brühe, Hefecharakter, fleischig

4-(2-Methyl-3-furyl-thio)-butan-2,3-dion:

5 bei einem Zusatz von 75 ppb: fleischig, Hydrolysat

4-(2-Methyl-3-thienyl-thio)-pentan-2,3-dion:

bei einem Zusatz von 8 ppb: fleischig, Bratennote

4-(2-Methyl-3-thienyl-thio)-butan-2,3-dion:

bei einem Zusatz von 8 ppb: Rinderbrühe, fleischig, Hefecharakter, schweflig

10 cis/trans-4-(2-Methyl-3-tetrahydrofurylthio)-pentan-2,3-dion:

bei einem Zusatz von 0,5 ppm: Bratennote, fleischig, Brühe

Die Prozentangaben in den nachfolgenden Beispielen beziehen sich, sofern nichts anderes angegeben ist, auf das Gewicht.

15 Beispiele

Beispiel 1

1,12 g Kalium-tert.-butylat werden in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran suspendiert. Bei -20 °C wird
20 unter Schutzgasatmosphäre 1 ml 2-Methyl-3-furanthiol zugetropft. Bei dieser Temperatur wird für 30
Minuten nachgerührt. Dann werden bei -20 °C 1,64 g 1-Brombutan-2,3-dion zugetropft. Man läßt den Ansatz
auf Raumtemperatur kommen und rührt 2 Stunden nach. Dann werden 20 ml Diethylether zugegeben,
anschließend wird auf 20 ml Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase
wird dreimal mit je 10 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser
25 gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 2,0 g eines hellgelben Öls als Rohprodukt.

Der Rückstand wird durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC; Lösungsmittel: n-Pentan) gereinigt. Es werden 1,1 g 4-(2-Methyl-3-furanylthio)-butan-2,3-dion (Reinheitsgrad 93 %) erhalten. IR-, NMR- und Massenspektren der Verbindung stimmen mit der für sie angegebenen Struktur überein.

30

Beispiel 2

Unter Schutzgasatmosphäre werden 3 ml trockenes Tetrahydrofuran und 0,70 ml Diisopropylamin
vorgelegt. Dann wird auf 0 °C abgekühlt und es werden 2,66 ml einer 1,6 molaren Butyllithium-Lösung in
35 Hexan zugetropft. Man läßt 10 Minuten bei 0 °C nachrühren, danach wird auf -60 °C abgekühlt. Bei dieser
Temperatur werden sehr langsam 0,99 g 4-(2-Methyl-3-furylthio)-butan-2,3-dion, gelöst in 5 ml trockenem
Tetrahydrofuran, zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird für 30 Minuten bei -60 °C nachgerührt; die Farbe
der Lösung ändert sich dabei von gelb zu braun. Dann werden bei -60 °C 0,312 ml Methyljodid zugetropft.
Es wird anschließend für 30 Minuten bei -60 °C und für 2 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Der
40 Ansatz wird auf Wasser gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird dreimal mit
Ether extrahiert, anschließend werden die vereinigten organischen Phasen mit wäßriger Natriumhydrogen-
carbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 0,9 g eines braunen Öls als Rohprodukt.

Der Rückstand wird durch HPLC (Lösungsmittel: n-Pentan) gereinigt. Es wird 0,1 g 4-(2-Methyl-
45 furylthio)-pentan-2,3-dion (Reinheitsgrad 90 %) erhalten. IR-, NMR- und Massenspektren der Verbindung
stimmen mit der angegebenen Struktur überein.

Beispiel 3

1,0 g (8,6 mmol) Thiophen-2-thiol werden in 8 ml Ether gelöst. Unter Kühlen auf 0 °C werden 1,03 g
(9,1 mmol) Kalium-tert.-butylat zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird für weitere 15 Minuten bei 0 °C
nachgerührt; dann werden 1,5 g (9,5 mmol) 1-Brombutan-2,3-dion zugesetzt. Man läßt den Ansatz auf
Raumtemperatur erwärmen und rührt 4 Stunden nach; dann wird das Gemisch auf Wasser gegeben und
dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet.

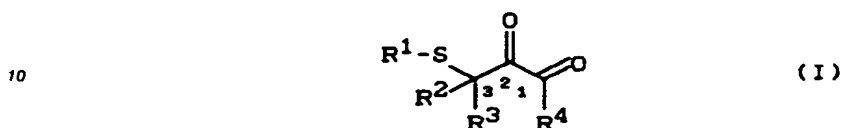
55 Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleiben 720 mg eines braunen Öls.

Zur weiteren Reinigung wird chromatographiert. Laufmittel ist dabei zunächst n-Hexan, später wird dann
mit einem Gemisch von n-Hexan/Methyl-tert.-butylether (10:1 Volumenteile) eluiert. Es werden 0,2 g 4-(2-
Thienylthio)-butan-2,3-dion (Reinheitsgrad 90 %) erhalten. IR-, NMR- und Massenspektren der Verbindung

stimmen mit der angenommenen Struktur überein.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel



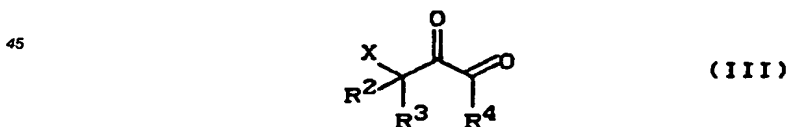
- 15 worin
R¹ C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl, C₂-C₁₂-Alkynyl, C₃-C₁₂-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Ar-C₁-C₆-alkyl, gegebenenfalls substituiertes C₆-C₁₂-Aryl, einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff als Heteroatom und mit 0 bis 3 Doppelbindungen, der durch 1 bis 3 C₁-C₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, oder
20 Heterocyclo-methyl,
R² Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl,
R³, R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₂-C₈-Alkenyl, C₂-C₈-Alkynyl, C₅-C₁₂-Cycloalkyl, C₆-C₁₂-Aryl, oder
R² und R³ gemeinsam oder
25 R³ und R⁴ gemeinsam einen zweiwertigen Rest, der mit dem C-Atom 3 beziehungsweise mit den C-Atomen 1, 2 und 3 einen 5- bis 7-gliedrigen Ring enthaltend 0 bis 2 Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff, Schwefel bildet,
bedeuten.

- 30 2. Verbindungen der Formel (I) gemäß Anspruch 1, ausgenommen
1-Phenylthio-2,3-pentandion,
1-Phenylthio-2,3-butandion,
Ethylthiomethylglyoxal und
(2-Hydroxyethyl)-methylglyoxal.

- 35 3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 2 durch
a) Umsetzung von Thiolen der Formel



mit Ketonen der Formel

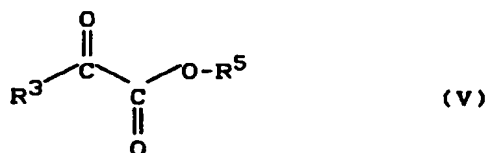


- 50 worin
X ein Halogenatom, p-Toluolsulfonat, Methansulfonat, Acetyl oder Benzoyl bezeichnet,
b) Umsetzung von Methylthioethern der Formel



mit den Acetalen von α-Ketocarbonsäureestern der Formel

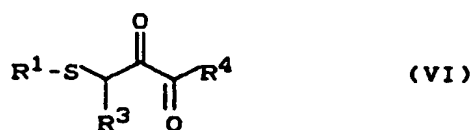
5



10

worin R^5 für Methyl, Ethyl, n-Propyl oder Isopropyl steht,
in Gegenwart starker Basen (zur Deprotonierung) und anschließende Acetalspaltung oder
c) Umsetzung von Thioalkandionen der Formel

15



20

mit Verbindungen der Formel

25



worin X die unter a) angegebene Bedeutung besitzt, in Gegenwart von Deprotonierungsmitteln,
wobei die Substituenten R^1 bis R^4 jeweils die für die Verbindungen (I) angegebenen Bedeutungen
besitzen mit der Ausnahme, daß R^1 in Formel (IV) nicht für Wasserstoff steht.

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 11 5260

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.5)
X	JOURNAL OF CHEMICAL RESEARCH, SYNOPSES, Nr. 11, 1988 Letchworth, GB, Seiten 356 - 357 J. TASUGI, ET AL.: 'A facile one-pot synthesis of vicinal di- and triketones from alpha-methylene ketones by N-bromosuccinimide-dimethyl sulphoxide oxidation' * Verbindung 5 *	2	C07D333/34 C07D307/64 C07D307/18 C07C323/22 A23L1/226
A	EP-A-0 459 198 (HAARMANN & REIMER) * das ganze Dokument *	1,2	
D,A	SYNTHESIS, Nr. 6, Juni 1991 Stuttgart, DE, Seiten 487 - 490 K. MORI, ET AL.: 'Preparative bio-organic chemistry; XIV. Preparation of (2S,3S)-1-phenylthio-2,3-pentanediol and (2S,3S)-1-phenylsulphonyl-2,3-pentanediol by yeast reduction of the corresponding diketones, and conversion of the former to (+)-endo-brevicomine' * Verbindung 6 *	2	
D,A	CHEMISTRY LETTERS, Nr. 11, 1987 Tokyo, JP, Seiten 2227 - 2228 T. FUJISAWA, ET AL.: '(2S,3S)-1-Phenylthio-2,3-butanediol. A useful chiral building block for a simple synthesis of (4R,5S)-5-hydroxy- hexan-4-olide and (4R,5S)-5-hydroxy- 2-hexen-4-olide' * Verbindung 1 *	2	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenamt DEN HAAG		Abschließdatum der Recherche 13. Dezember 1993	Prüfer English, R
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			

EP FORM 150 (01.01.93)



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung
EP 93 11 5260

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch
D,A	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 104, Nr. 9 , 2. Mai 1982 Washington, DC, US, Seiten 2655 - 2657 J.W. KOZARICH, ET AL.: '(Glutathiomethyl)glyoxal: mirror-image catalysis by glyoxalase I' * Verbindungen 6b, 6c * -----	2
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		
Recherchenamt		Prüfer
DEN HAAG		English, R
Abschlußdatum der Recherche		
13. Dezember 1993		
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		
<p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur</p> <p>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument * : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>		